



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Ano Letivo 2015/2016



Clínica Universitária de Oftalmologia
Diretor: Prof. Doutor M. Monteiro-Grillo

Retinite a Citomegalovírus em doente com SIDA – Caso Clínico e Revisão de Literatura

Discente: Vanessa Alexandra Miranda Pires
Orientadora: Dra. Sara Vaz-Pereira

Lisboa, Abril 2016

Resumo

A retinite a citomegalovírus (CMV) é a mais frequente das manifestações da doença a CMV nos doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Os doentes com avançada imunossupressão encontram-se suscetíveis à reativação do vírus e ao desencadear de doença grave. O CMV atinge a retina por disseminação hematogénea, provocando lesões caracteristicamente necrotizantes e hemorrágicas. A prevalência da retinite a CMV diminuiu à custa da terapêutica antirretroviral (TARV), no entanto, continua a ser a mais grave complicação ocular. Os fármacos mais utilizados para o seu tratamento são o ganciclovir, o valganciclovir e o foscarnet. Todos parecem ter eficácias semelhantes, sendo a escolha adaptada às características da retinite e do doente.

Os autores relatam o caso de uma doente de 29 anos com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), com antecedentes de retinite a CMV, que recorreu ao serviço de urgência por visão turva do olho direito com uma semana de evolução, tendo-se verificado acuidade visual 7/10 e à fundoscopia focos de retinite hemorrágica. O olho esquerdo não apresentou alterações. A doente foi tratada com valganciclovir oral e injeções intravítreas de foscarnet. O seguimento até às 6 semanas mostrou melhoria das lesões, com manutenção da acuidade visual.

O rastreio oftalmológico é fundamental para permitir um diagnóstico atempado e tratamento adequado da retinite a CMV, tendo em vista a preservação da acuidade visual.

Palavras-chave: retinite; citomegalovírus; valganciclovir; foscarnet; síndrome da imunodeficiência humana.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) retinitis is the most frequent manifestation of CMV disease in patients with human immunodeficiency virus (HIV).

Patients with advanced immunosuppression are susceptible to reactivation of the virus and the onset of serious illness. CMV affects the retina by hematogenous spread, characteristically causing necrotizing and hemorrhagic lesions. The prevalence of CMV retinitis decreased at the expense of antiretroviral therapy (ART), however, it remains the

most serious ocular complication. The most commonly used drugs for its treatment are ganciclovir, valganciclovir and foscarnet. They seem to have similar efficacy, with an individual and adapted choice to the retinitis and patient characteristics.

We report the case of a 29-years-old female with acquired immune deficiency syndrome (AIDS), with history of CMV retinitis, that presented in the emergency room with blurred vision of the right eye with a week of evolution. On examination, visual acuity was 7/10 and fundoscopy revealed areas of hemorrhagic retinitis. The left eye was unremarkable. The patient was treated with oral valganciclovir and intravitreal injections of foscarnet. The follow-up at 6 weeks showed improvement of the lesions and maintenance of visual acuity.

The ophthalmological screening is essential to enable an early diagnosis and an appropriate treatment of CMV retinitis, in order to preserve the visual acuity.

Key-words: retinitis; cytomegalovirus; valganciclovir; foscarnet; acquired immune deficiency syndrome.

Índice

Resumo	2
Abstract	2
Introdução	5
Caso Clínico	7
Discussão	13
Agradecimentos	18
Bibliografia	19

Introdução

A retinite a Citomegalovírus (CMV) é a mais grave das complicações oculares nos doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).⁽¹⁾

O CMV pertence à família *herpesviridae*, estimando-se que cerca de 50 a 80% da população adulta tenha sido exposta ao mesmo.⁽²⁾ A primoinfeção nos indivíduos imunocompetentes é geralmente assintomática, ou semelhante a uma síndrome mononucleósida, induzindo uma resposta imunitária primária e consequente estabelecimento de imunidade a longo prazo. No entanto, o vírus permanece latente no organismo. Os estados de imunossupressão prolongados podem levar à replicação descontrolada e ao desencadear de doença grave,⁽³⁾ sendo que os doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constituem um grupo de risco. A retinite é a mais frequente das manifestações da doença a CMV nos doentes com infeção HIV.

Previamente à introdução da TARV, a retinite a CMV ocorria aproximadamente em 25 a 40% dos doentes com SIDA.⁽²⁾ O vírus atinge a retina por disseminação hematogénea, pelo que os doentes com carga CMV no soro têm maior risco de desenvolver retinite a CMV. A evolução da retinite sem tratamento específico provocava perda visual irreversível. Com a TARV, a prevalência da retinite a CMV diminuiu cerca de 80 a 90%,⁽⁴⁾ ocorrendo atualmente sobretudo em casos de avançada imunossupressão, nomeadamente em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 50 células/mm³, que não estejam a cumprir TARV, que apresentem resistências, ou que não respondam a esta terapêutica.⁽²⁾ Como tal, existe a necessidade de vigilância oftalmológica dos doentes de forma a permitir um diagnóstico precoce e tratamento adequado.

O diagnóstico é clínico, feito a partir dos sintomas e dos achados à fundoscopia. É uma retinite tipicamente necrotizante e hemorrágica, sendo característica a presença de lesões esbranquiçadas a amareladas, com bordos granulares, a estender-se em direção à restante retina, e hemorragias, facto relevante para o diagnóstico diferencial. Para além desta sua apresentação típica, a doença pode surgir com as mesmas lesões sem hemorragia ou com descolamento da retina. A retinite tem habitualmente uma distribuição perivascular, podendo ocorrer em qualquer parte da retina e ter mais de um foco ativo. A velocidade de progressão das lesões é lenta na maioria dos casos, sendo que os bordos ativos progridem geralmente a um ritmo de 250-350 µm/semana, ao contrário de outras retinites infecciosas.⁽⁵⁾ O diagnóstico diferencial é feito com a microangiopatia HIV,

necrose retiniana aguda (NRA), necrose progressiva da retina externa (PORN) e com a retinocoroidite a toxoplasma. O tratamento adequado é fundamental para o controlo da progressão da doença e para a prevenção de recidivas e de envolvimento do olho contralateral.

Os autores relatam o caso de retinite a CMV numa doente com SIDA e fazem uma breve revisão da literatura.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 29 anos, ex-toxicodependente, com antecedentes pessoais de infeção por HIV-1 desde há 7 anos, com seguimento irregular em consulta de Infeciologia e fraca adesão à TARV. De referir também infeção ativa por vírus da hepatite C e história de tuberculose disseminada e pneumocistose, resolvidas. Nos antecedentes oftalmológicos destaca-se episódio de retinite viral a CMV no olho direito (OD) há dois anos, diagnóstico estabelecido por critérios clínicos, na altura com contagens de linfócitos T CD4+ de 59,5 células/mm³. Cumpriu terapêutica com valganciclovir oral em dose de indução e de manutenção, e cinco injeções intravítreas de ganciclovir, assistindo-se à resolução do quadro ocular e subsequente recuperação imunitária, com linfócitos T CD4+ de 280 células/mm³ cerca de 3 meses após o diagnóstico da retinite, e sob terapêutica TARV. Aos 7 meses de seguimento, a doente abandonou as consultas de Oftalmologia e Infeciologia.

No episódio atual, recorreu ao serviço de urgência por visão turva do olho direito (OD) com uma semana de evolução. À observação apresentava acuidade visual (AV) de 7/10, que melhorou com buraco estenopeico para 9/10, e pressão intraocular do OD de 16 mmHg. Na biomicroscopia verificou-se a presença de precipitados queráticos finos, dispersos, sem tyndal. A fundoscopia revelou vitrite ligeira, focos de retinite hemorrágica temporal, a cerca de 2 diâmetros de disco da fóvea, e foco de retinite cicatrizado e fibrosado junto à arcada temporal superior. A observação do olho esquerdo (OE) não revelou alterações, nomeadamente sinais de uveíte. A doente tinha abandonado a TARV alguns meses antes.

Perante a suspeita de retinite a CMV recidivada, a doente foi submetida a colheita de humor aquoso para pesquisa do vírus por técnica de reação em cadeia da polimerase (do inglês *Polymerase Chain Reaction*, PCR), e hemocultura para pesquisa de CMV. Na mesma altura, iniciou terapêutica segundo um esquema de associação de valganciclovir oral (900mg, bid) e injeções intravítreas de foscarnet (2.4mg/0.1mL), em dose de indução. Foi ainda medicada para a uveíte anterior com colírios de dexametasona, ciclopentolato 10% e pomada de prednisolona e cloranfenicol.

A reavaliação às 36 horas revelou melhoria do processo inflamatório do segmento anterior, estando a retinite de características sobreponíveis (figura 1). A retina estava aplicada nos 4 quadrantes e sem lesões regmatogéneas.

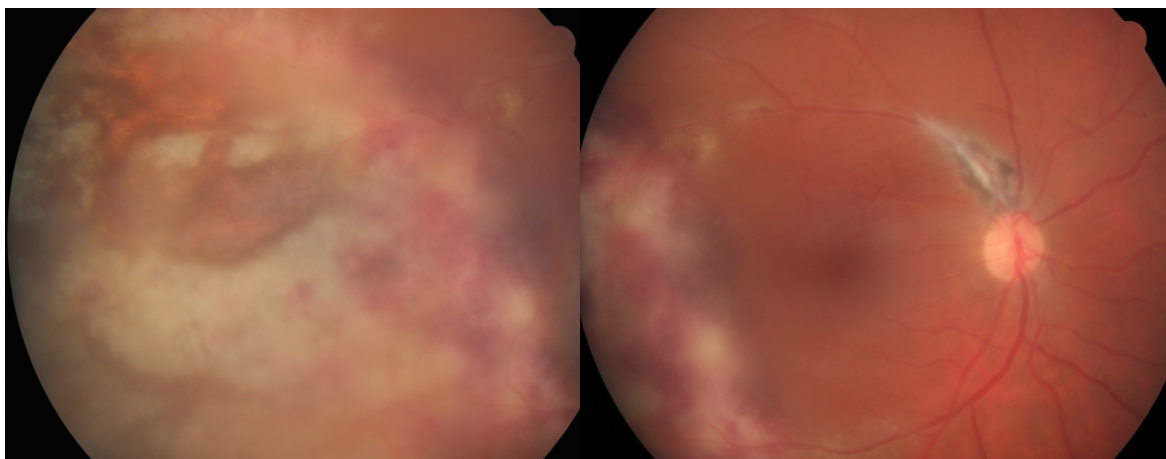


Figura 1 Retinografia do olho direito. Retinite temporal com áreas de necrose e hemorragias. Na arcada temporal superior, é evidente o foco cicatrizado de retinite antiga.

O OE não apresentava alterações significativas (figura 2).

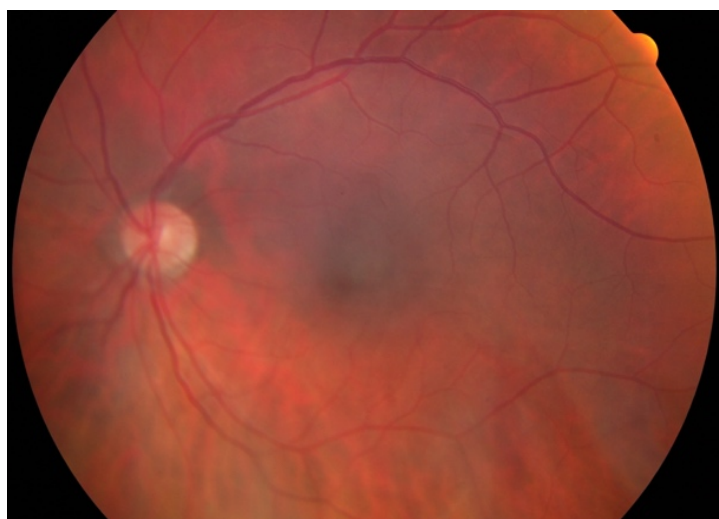


Figura 2 Retinografia do olho esquerdo.

A angiografia no OD revelou bloqueio de fluorescência nas áreas de retinite, papilite discreta, e arterite (figura 3).

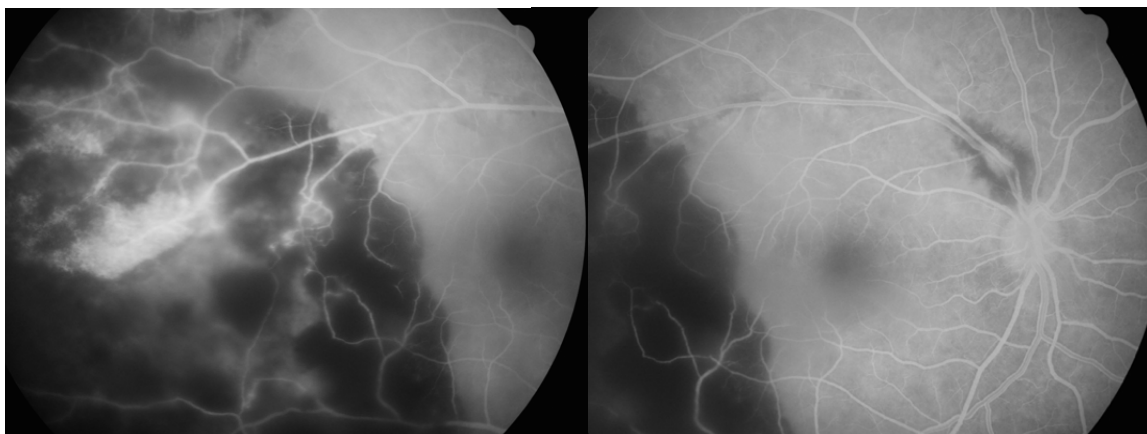


Figura 3 Angiografia do olho direito. Bloqueio de fluorescência nas áreas de retinite e vasculite.

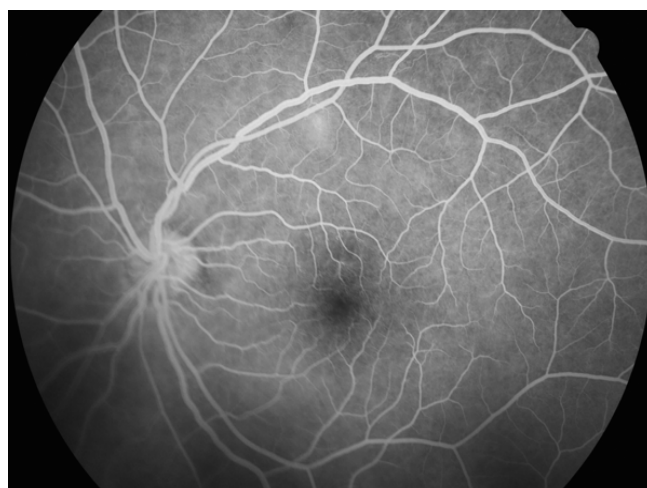


Figura 4 Angiografia do olho esquerdo sem alterações.

A tomografia de coerência ótica (OCT) do OD demonstrou descolamento neurosensorial temporal ainda que com fóvea aplicada, o qual admitiu-se ser devido a componente inflamatório (figura 5).

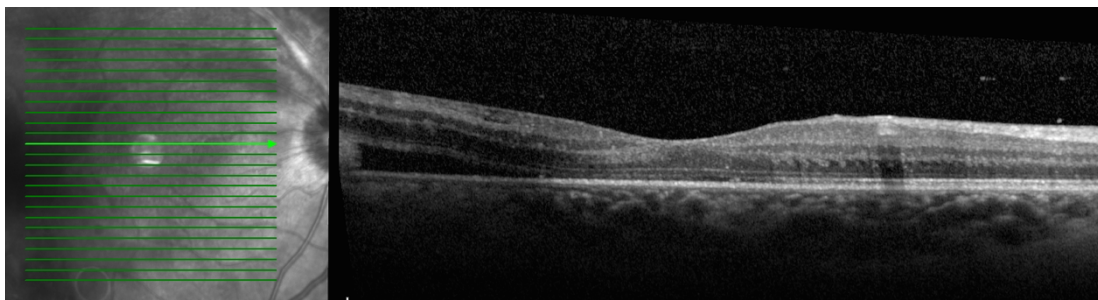


Figura 5 Tomografia de coerência ótica do olho direito. Descolamento neurosensorial temporal.

Analiticamente apresentava contagens de linfócitos T CD4+ de 120,3 células/mm³. O diagnóstico etiológico foi confirmado por PCR do humor aquoso com 224000 cópias/ml do CMV, tendo sido ainda detetada carga viral HIV de 2.03 log/ml. O CMV não foi detetado no soro.

A doente realizou 3 injeções intravítreas de foscarnet na primeira semana de terapêutica, e 1 injeção por semana nas seguintes, tendo mantido a terapêutica oral com valganciclovir em dose de indução, com boa resposta terapêutica.

Nas semanas seguintes de terapêutica verificou-se uma melhoria progressiva das lesões (figuras 6, 7, 8 e 9).

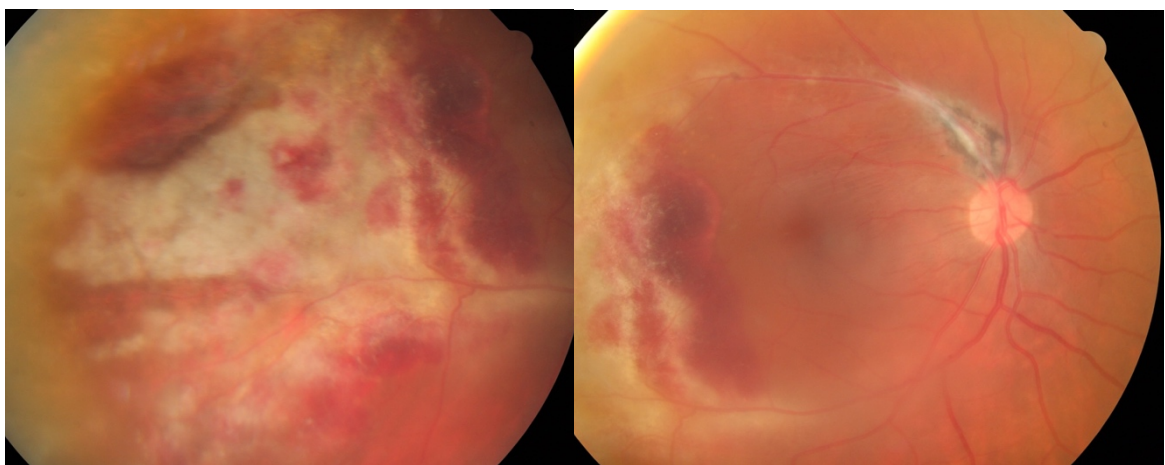


Figura 6 Retinografia do olho direito às 2 semanas de seguimento, 4ª injeção intravítrea de foscarnet. Retinite temporal com áreas de isquemia e hemorragias evidenciando alguma melhoria.

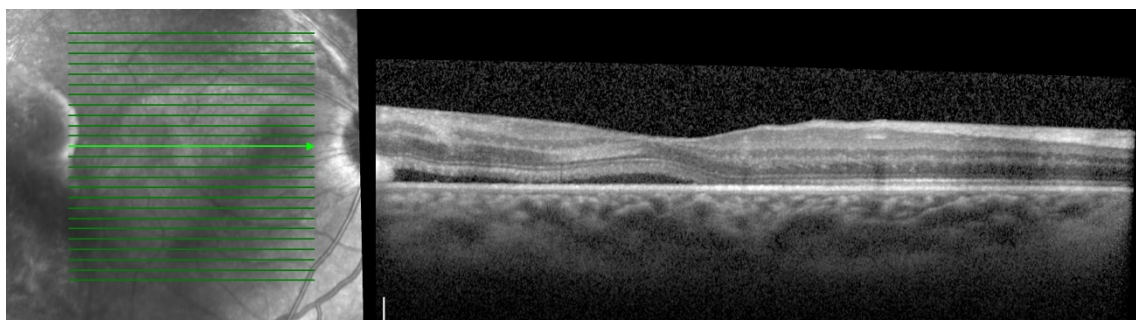


Figura 7 Tomografia de coerência ótica do olho direito às 2 semanas de seguimento. Descolamento neurosensorial temporal plano com componente exsudativo subretiniano.

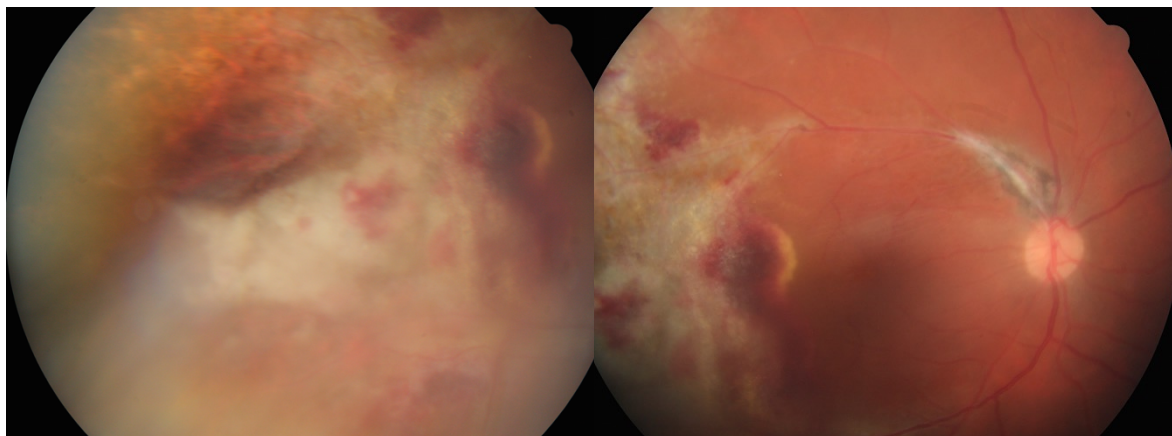


Figura 8 Retinografia do olho direito às 4 semanas de seguimento e 6ª injeção intravítrea de foscarnet.

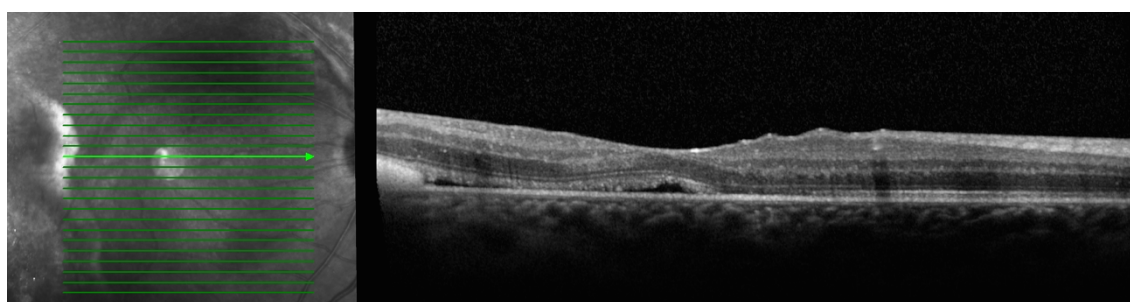


Figura 9 Tomografia de coerência ótica do olho direito às 4 semanas de seguimento e 6ª injeção intravítrea de foscarnet. Descolamento neurosensorial temporal evidenciando melhoria do componente exsudativo subretiniano.

Às 6 semanas de seguimento, sob terapêutica oral e oitava injeção intravítrea de foscarnet, a retinite apresentava menor componente hemorrágico e áreas temporais pigmentadas, de acordo com a fase de resolução (figura 10).

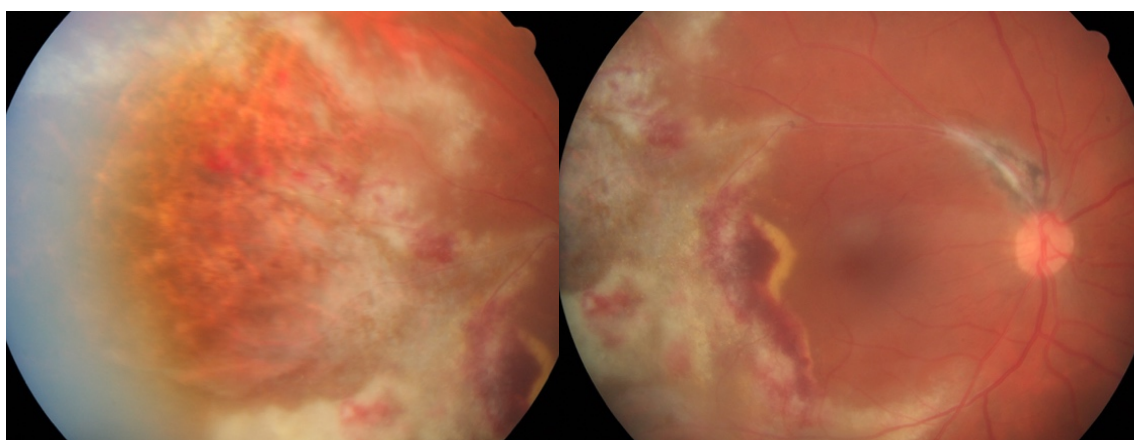


Figura 10 Retinografia do olho direito. Áreas pigmentadas de retinite em resolução.

A OCT do OD evidenciou resolução do descolamento neurosensorial temporal (figura 11).

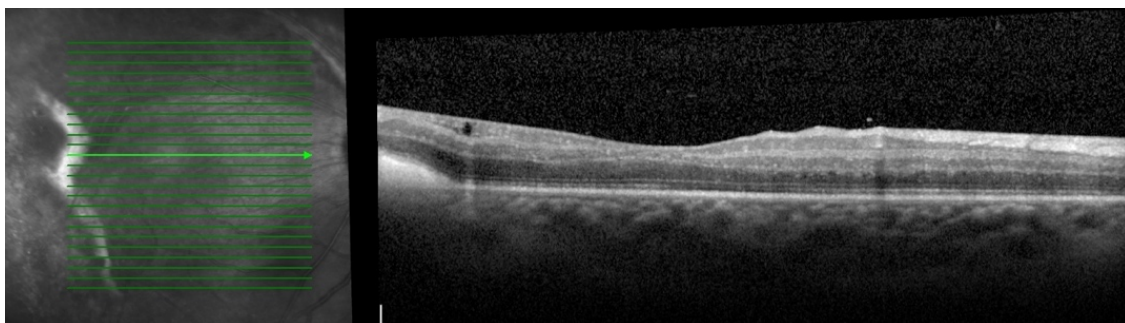


Figura 11 Tomografia de coerência ótica do olho direito. Resolução do descolamento neurosensorial

Concomitantemente, a doente foi seguida em consulta de Infeciologia, que decidiu protelar o recomeço da TARV.

Às 6 semanas de terapêutica, a doente abandonou o seguimento em consulta de Oftalmologia.

Discussão

O diagnóstico de retinite a CMV é clínico, tendo sido proposto nesta doente com base nos sintomas e achados clínicos, e posteriormente confirmado por técnica de PCR. Relativamente à sintomatologia, a doente apresentava visão turva com uma semana de evolução. A retinite a CMV, para além da visão turva ou diminuição da acuidade visual, pode ainda manifestar-se por perda de visão central ou periférica e moscas flutuantes, que a doente não apresentava. Os defeitos do campo visual traduzem habitualmente lesões mais posteriores, com envolvimento de estruturas como a mácula, nervo ótico ou associadas a vitrite significativa. A retinite a CMV pode, no entanto, ser assintomática se as lesões da retina forem de menores dimensões e localizadas em áreas restritas e periféricas, sem provocar inflamação significativa.

No que diz respeito aos achados no exame objetivo, a doente do caso apresentou lesões esbranquiçadas, correspondentes a focos de isquémia, bem como hemorragias retinianas, sendo ambas lesões típicas da retinite a CMV, que é caracteristicamente necrotizante e hemorrágica. Para além destas alterações, apresentou a cicatriz fibrosada do episódio de retinite anterior, junto à arcada temporal superior.

Apesar dos achados oftalmológicos permitirem o diagnóstico da retinite a CMV por parte de um oftalmologista experiente, outras etiologias podem ser confundidas e dificultar o estabelecimento do mesmo. Os diagnósticos diferenciais mais frequentes a serem excluídos neste contexto são a microangiopatia HIV, a PORN, a NRA e a retinocoroidite a toxoplasma. Na microangiopatia HIV existem alterações microvasculares no pólo posterior, assintomáticas, sendo a sua apresentação típica sob a forma de manchas algodinosas que podem ser confundidas com as lesões precoces da retinite a CMV. Podem existir ainda microaneurismas, hemorragias retinianas, telangiectasias vasculares e áreas sem perfusão capilar, embora menos comuns. A retinopatia HIV tem sido observada como fator de risco associado à incidência de retinite a CMV.⁽²⁾ A doente do caso relatado tinha evidência de replicação do HIV no humor aquoso, mas não apresentava as lesões típicas da microangiopatia HIV. Outro diagnóstico diferencial a ser colocado seria a PORN, provocada pelo vírus varicela zoster, que apresenta igualmente lesões esbranquiçadas, com bordos granulares, no entanto as hemorragias retinianas e a inflamação do vítreo são menos expressivas, a sua progressão é mais acelerada envolvendo rapidamente o pólo posterior, provocando pouca inflamação intraocular,⁽⁵⁾ o que não era compatível com o caso descrito. A NRA é frequentemente

colocada como diagnóstico diferencial, uma vez que também é uma retinite necrotizante, mas a doente não tinha outros critérios necessários para o diagnóstico, como a vasculopatia oclusiva. Adicionalmente, surge habitualmente em doentes imunocompetentes. Relativamente à retinocoroidite a toxoplasma esta cursa geralmente com mais inflamação, as hemorragias são raras e as lesões mais espessas e amareladas, o que não pareceu ser compatível com as características da retinite do caso. Esta surge ainda mais frequentemente associada a focos cicatrizados antigos.

A retinite a CMV no caso relatado surge como recidiva numa doente com SIDA, com contagens de linfócitos T CD4+ de 120,3 células/mm³. Esta patologia ocular ocorre habitualmente em doentes com avançada imunossupressão, sendo espectável em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 50 células/mm³. Contudo, como verificámos, doentes com contagens superiores podem apresentar manifestações da doença, existindo já diversos casos relatados, sendo que o diagnóstico não pode ser excluído por esse motivo.⁽⁶⁾ Uma das hipóteses apresentadas é que, apesar de existir uma elevação global dos níveis de linfócitos T CD4+, possa ter ocorrido uma deleção de clones de linfócitos T CD4+ específicos, encontrando-se estes em menor número, o que impede o sistema imunitário de responder eficazmente contra o CMV.^(7,8)

A grande maioria dos doentes com retinite a CMV recém diagnosticada tem evidência de replicação sistémica do vírus, cerca de 80% na cultura de sangue ou urina, e 60% na pesquisa de ADN por técnica de PCR.⁽⁴⁾ A colheita de humor aquoso para pesquisa do vírus por técnica de PCR tem uma elevada importância na confirmação do diagnóstico nestes casos, sobretudo porque a contagem de linfócitos T CD4+ não é a esperada. No caso descrito confirmou-se a replicação do CMV no humor aquoso, tendo sido negativa a pesquisa do vírus no soro. A evidência da presença do ADN do CMV, no entanto, não apresenta utilidade como teste preditivo da progressão da retinite.⁽⁹⁾ A pesquisa de HIV no humor aquoso por técnica de PCR foi também positiva, o que se revela importante uma vez que o CMV e o HIV são vírus com capacidade de se ativarem mutuamente, interagindo de forma a promover ambas as infeções. O CMV produz citocinas homólogas, como a interleucina-10 (IL-10) homóloga, que inibe a resposta imunitária das células T *helper* tipo-1, fundamentais para a imunidade celular. O vírus também produz recetores de quimiocinas que se ligam a quimiocinas que inibem o recrutamento de células inflamatórias e do sistema imunitário, e interfere com as células *natural killers*, inibindo a capacidade de o portador eliminar o vírus. Este facto pesa na escolha da terapêutica, uma vez que pode ser utilizado um fármaco que atue sobre os dois

vírus. Sabe-se também que a coinfeção, com serologias positivas, diminui o tempo desde a aquisição de HIV até ao desenvolvimento de SIDA.⁽⁴⁾

A doente apresentou ainda sinais inflamatórios do segmento anterior e posterior (vitrite), aspeto que se relaciona com o facto de as contagens de linfócitos T CD4+ não serem tão baixas quanto habitualmente, o que possibilitou a existência de alguma reação inflamatória, que não seria esperada caso o sistema imunitário estivesse mais deprimido. A vitrite nestes doentes pode ser de difícil tratamento, apesar da terapêutica instituída,⁽¹⁰⁾ no entanto, neste caso, não podemos excluir uma eventual má adesão à terapêutica.

Relativamente ao tratamento da retinite a CMV, não existe um esquema terapêutico definido, sendo a escolha dos fármacos individualizada e feita a partir da localização e gravidade das lesões, dos níveis de imunossupressão do doente, de outros fármacos administrados e da capacidade de adesão à terapêutica. Os fármacos recomendados e com comprovada eficácia no tratamento da doença são o valganciclovir oral, o ganciclovir endovenoso, o foscarnet endovenoso e o cidofovir endovenoso.^(11,12) O tratamento com implante intraocular de ganciclovir já não se encontra disponível atualmente. As injeções intraoculares são também opção nos casos que ameacem seriamente a acuidade visual do doente, em doentes com a zona 1 da retina afetada,⁽¹³⁾ o que se verificou no caso descrito.

Geralmente o tratamento divide-se numa primeira fase de indução, com duração de 14 a 21 dias, seguida de uma fase de manutenção até que ocorra reconstituição imunitária. No caso relatado, a doente iniciou terapêutica de indução com valganciclovir oral 900 mg bid como terapêutica sistémica, e injeções intravítreas de foscarnet (2,4 mg/0.1 mL), a cada 72 horas na primeira semana, e semanais, num total de 8 até à interrupção do seguimento. As *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*⁽¹⁴⁾ sugerem que as injeções intravítreas inicialmente devem variar entre 1 a 4 doses num período de 7 a 10 dias. A dose de manutenção corresponde a 1 injeção por semana,⁽¹⁵⁾ o que foi efetuado no caso descrito.

As injeções intraoculares permitem maiores concentrações de fármaco na retina, no entanto apresentam como desvantagens algumas complicações, como as hemorragias retinianas e a endoftalmite, e o facto de não prevenirem o atingimento do olho contralateral. Principalmente por este último motivo, é realizada concomitantemente terapêutica sistémica, que previne também o aparecimento de doença a CMV noutros órgãos e melhora a sobrevida dos doentes. O tratamento com terapêutica sistémica revelou ser superior na prevenção da disseminação da doença em relação à utilização de

terapêutica intraocular apenas.⁽¹⁶⁾ O valganciclovir oral é tão eficaz quanto o ganciclovir endovenoso,⁽¹⁷⁾ e é a única terapêutica oral que apresenta uma elevada biodisponibilidade, sendo por isso a primeira escolha.

Relativamente à escolha dos fármacos injetáveis, tanto o ganciclovir como o foscarnet parecem ter eficácias semelhantes. No entanto, o foscarnet atua na replicação tanto do CMV, como de outros vírus herpes, inibindo as polimerases do ADN do vírus necessárias para a sua replicação, o que confere tratamento adequado numa altura de tratamento empírico. Para além disso, apresenta a vantagem de ter demonstrada atividade *in vitro* contra o HIV^(18,19,20) e não requer preparação, sendo aspirado 0.1 mL diretamente do frasco. Como já foi referido, a doente do caso tinha evidência de replicação do CMV e do HIV no humor aquoso, sendo que por este motivo o fármaco mais adequado. O ganciclovir tinha sido utilizado no primeiro episódio de retinite da doente, por não existir na altura foscarnet disponível. Os vários regimes terapêuticos demonstraram ter uma eficácia semelhante em relação à proteção da acuidade visual.⁽¹⁴⁾ As injeções intravítreas de ganciclovir ou foscarnet, associadas a valganciclovir oral, são muitas vezes a primeira escolha como terapêutica, tal como neste caso.

Aquando do diagnóstico da retinite a CMV é igualmente recomendado que seja iniciada ou otimizada a TARV, uma vez que, em conjunto com a terapêutica dirigida ao CMV, permite diminuir a incidência da perda de acuidade visual e melhora a sobrevida dos doentes. No entanto, a doente foi avaliada pela Infeciologia que decidiu não iniciar a terapêutica.

A terapêutica de manutenção dirigida ao CMV pode ser suspensa de forma segura se a retinite tiver pelo menos 3 a 6 meses de tratamento, com lesões inativas e contagens de linfócitos T CD4+ superiores a 100 células/mm³ mantidas durante um período de 3 a 6 meses, como resposta à TARV. Nos casos de hemocultura positiva para CMV, esta também deve ser negativa em 3 meses consecutivos. Neste caso, a doente não se encontrava a cumprir TARV, e não teve indicação para reiniciar, como já foi referido, pelo que teria indicação para manter a terapêutica anti-CMV por um período mais alargado.

Nesta doente podem ter existido vários fatores que contribuíram para a recidiva da retinite, desde logo o seguimento irregular nas consultas de Infeciologia e o facto de a doente ter documentadas flutuações nas contagens de linfócitos T CD4+ nos últimos anos, o que levantou a suspeita de má adesão à TARV ou resistência à mesma. Efetivamente as principais causas de recidiva da retinite a CMV estão associadas a má adesão terapêutica,

resistência ou intolerância.⁽²⁾ As recidivas precoces são atribuídas a concentrações do fármaco inadequadas na retina, e as tardias a resistências à terapêutica.

O abandono do seguimento em consulta de Oftalmologia e Infeciologia não permitiram continuar o seguimento da evolução da retinite, o que poderá contribuir para um mau prognóstico, apesar da melhoria inicial.

Em suma, o caso descrito ilustra a importância da vigilância oftalmológica para o diagnóstico atempado de retinite a CMV que, apesar da TARV, se mantém como a principal complicação ocular nos doentes com SIDA. Mesmo em doentes com contagens de linfócitos T CD4+ relativamente elevadas face ao esperado, esta hipótese diagnóstica não pode ser excluída. O tratamento adequado é igualmente crucial tendo como objetivo a preservação da acuidade visual. Neste contexto, apesar de serem necessários estudos aleatorizados e controlados, a terapêutica combinada com valganciclovir oral e injeções intravítreas de foscarnet parece ser a mais consensual e prática.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Diretor da Clínica Universitária de Oftalmologia, Sr. Professor Doutor M. Monteiro-Grillo, a oportunidade de desenvolver este projeto, o qual contribuiu para alargar o meu conhecimento numa área da Medicina da qual gosto particularmente.

À Doutora Sara Vaz-Pereira, agradeço a orientação e a disponibilidade para a realização deste trabalho final de mestrado, pois certamente não teria sido possível sem a sua colaboração.

Aos meus amigos e colegas de curso, particularmente à Ana e à Vera, por tudo o que partilhamos juntas e por terem estado sempre presentes; e à Sara e à Inês, para todas um especial agradecimento pela amizade, carinho e constante apoio, que foi sem dúvida fundamental durante este percurso.

Ao Nelson, pelo apoio incondicional, compreensão, paciência e confiança transmitida e pelo exemplo de determinação, dedicação e empenho.

Aos meus familiares, em especial aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós, por sempre me terem apoiado e contribuído para que esta fosse mais uma etapa ultrapassada.

Bibliografia

1. Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995;93:623-83.
2. Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, Thorne JE, Danis RP, Meinert CL. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:1016-24.e5.
3. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:725-38.
4. Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome--bench to bedside: LXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:198-216.e1.
5. Friedberg DN. Cytomegalovirus Retinitis: Diagnosis and Status of Systemic Therapy. *J. AIDS Hum Retrovirol.* 1997;14;S1.
6. Rajasekharan C. Cytomegalovirus retinitis with a CD4+T cell count of 147. *BMJ Case Rep.* 2012 May 23;2012. pii: bcr0220125905.
7. Komanduri KV, Feinberg J, Hutchins RK, et al. Loss of cytomegalovirus-specific CD4+ T cell responses in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with high CD4+ T cell counts and recurrent retinitis. *J Infect Dis.* 2001;183:1285-9.
8. Reed JB, Morse LS. CMV retinitis and the controversies associated with highly active antiretroviral therapy and the immune recovery hypothesis. *AIDS Patient Care STDS.* 1998;12:181-5.
9. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology.* 2010;117:2152-61.e1-2.
10. Cunningham ET, Downes KM, Chee S-P, Zierhut M. Cytomegalovirus Retinitis and Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;3948:20-23.
11. Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ).* 2010;4:285-299.
12. Tan BH. Cytomegalovirus Treatment. *Current Treatment Options in Infectious Diseases.* 2014;6:256-270.

13. Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Mitra AK. Current and emerging antivirals for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis: an update on recent patents. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2012;7:8-18.
14. Panel on opportunistic infection in HIV infected adults and adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults. *Recomm Cent Dis Control Prev nationa Inst Heal HIV Med Assoc Infect Dis Soc Am.* 2013. Disponível em http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Consultado em 24/01/2016. [179-188]
15. Ausayakhun S, Watananikorn S, Ngamtiphakorn S, Prasitsilp J. Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:103-7.
16. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Dunn J, for the Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group S. Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* 2013;120:1262-1270.
17. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al; Valganciclovir Study Group. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med.* 2002;346:1119-26. Erratum in: *N Engl J Med* 2002;347:862.
18. Diaz-Llopis M, España E, Muñoz G, et al. High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *The British Journal of Ophthalmology.* 1994;78:120-124.
19. Balfour HH Jr, Fletcher CV, Erice A, et al. Effect of foscarnet on quantities of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus in blood of persons with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:2721-6.
20. Campbell RJ, Chow B, Victor G, Kravcik S, Hodge WG. Treatment of CMV retinitis with intravitral ganciclovir in the HAART era. *The Canadian Journal of Infectious Diseases.* 2001;12:300-304.